



TITLE:

Androgenの精囊腺に対するTissue-growth-stimulating-activityについての実験的研究

AUTHOR(S):

定延, 和夫

CITATION:

定延, 和夫. Androgenの精囊腺に対するTissue-growth-stimulating-activityについての実験的研究. 泌尿器科紀要 1967, 13(5): 353-372

ISSUE DATE:

1967-05

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/113148>

RIGHT:

Androgen の精囊腺に対する Tissue-growth-stimulating-activity についての実験的研究

大阪医科大学泌尿器科学教室（主任：宮崎 重教授）

大学院学生 定 延 和 夫

EXPERIMENTAL STUDY ON TISSUE-GROWTH-STIMULATING-ACTIVITY OF ANDROGEN ON THE SEMINAL VESICLES

Kazuo SADANOBU

From the Department of Urology, Osaka Medical College

(Director : Prof. S. Miyazaki, M. D.)

Experimental studies were performed in order to evaluate the tissue-growth-stimulating-activity of androgen on the male adnexal organs in relation to clarify the problems on microdetermination of androgen.

The morphological alterations of the seminal vesicle were examined in castrated or hypophysectomized male young rats following administrations of various doses of testosterone propionate (TP), four kinds of steroids, dehydroepiandrosterone (DHA), Δ^4 -androstene-3, 17-dione (Δ^4 -A-dione), androstanolone (ADS) and progesterone (Prog.), or serum obtained from patients with AGS.

The results are summarized as follows.

1) In both of castrated and hypophysectomized rats the weight and epithelial height of the seminal vesicle increased following administration of TP in positive proportion to the dosage and duration of the administration.

2) Particularly in the rats given a small quantity of TP the alteration of the epithelial height was distinctly predominant to the change of weight. This means that the cytologically recognized effect of androgen on its target organ displays very sensitively and acutely with a small quantity of dose and precedes the effect on weight.

3) All of the 4 steroids administered showed TGSA on the seminal vesicle. The intensity of androgenic activity of these steroids was in the following order ; $ADS \gg DHA = \Delta^4$ -A-dione > Prog.

4) Both of sera from patients with AGS and normal adult men seemed to possess very weak androgenic activity which barely prevented atrophy of the seminal vesicle of the castrated and hypophysectomized rats.

5) It will be concluded that the epithelia of the seminal vesicle shows very quick and sensitive morphological response to androgen. This fact will give us suggestions on the methods for detection of androgenic activity of various steroids having apparent low biological activity, as well as for biological microdetermination of adrenal androgen which has been difficult to measure.

I. 緒 言

多くの性 Steroid には、それぞれ特定の臓器を著明に肥大ないし増殖せしめる作用(Tissue-growth-stimulating-activity) のあることは古くから知られている。とくに Androgen の雄性副性器肥大発育促進作用は、その機能保持作用などとともに、いわゆる Androgenic activity と呼ばれ、この特異反応は1つの生物学的指標とされていることも周知の事実である。

従来、Androgen の生物学的力価の判定については、去勢鶏冠法¹⁾²⁾、去勢雄性ラットの副性器肥大率を指標とする重量法³⁾⁴⁾、さらにはメダカによる微量定量法⁵⁾⁶⁾ など多くの研究がおこなわれてきた。しかし、Androgenic activity についての詳細なメカニズムは複雑で、なお不明な点も多く、またその生物学的作用のRoutine assay に対する従来の測定法では技術的な面でその正確さに問題がある。近年、化学定量法の発達および Radioisotope の導入などにより、Androgen の定量⁷⁾、さらには微量定量が試みられつつあるが、これとて未だ完成の域に達しておらず、生物学的検定法との併用がいまなお推奨されている現状である。

著者は今回、Androgen の雄性副性器に対する Tissue-growth-stimulating-activity について、若干の基礎的研究をおこない、Androgen の生物学的微量定量法について検討した。すなわち、去勢および垂別ラットに Testosterone、その他数種の Androgen を投与し、その Target organ の1つである精囊腺の組織形態学的変動を検索した。

II. 実験方法

1) 実験動物および方法

Wistar 系雄性未熟ラット(生後22~25日、体重40~50g)を、オリエンタル固形飼料、自由飲水、定温定湿の一定条件下で飼育した後、エーテル麻酔下で去勢および垂別をおこない、各々処置後3日目より実験に供した。

この去勢および垂別の両群に、後述の Androgen あるいは人血清を一定期間投与した後屠殺、精囊腺を剔出し、その重量を測定するとともに、HE 染色により組織標本を作製し、精囊腺の組織形態学的変化、とく

に上皮細胞の肥大発育状態(Height of epithelium, 以下上皮高と略す)を観察した。

なお、組織重量の測定にあたっては、剔出標本を生食水中で充分洗滌した後、濾紙で水分を吸着し、乾燥させ、Torsion balance により計量した。

また、上皮高の計測には Micro-meter を用い、1標本について20個の上皮細胞を計測し、その平均値を算出した。なお、Androgen および血清の投与方法は、すべて背筋内注射とした。

2) 使用した Androgen ならびに人血清

使用した Androgen は Testosterone propionate (以下 TP と略す)、Dehydroepiandrosterone (以下 DHA と略す)、 Δ^4 -Androstene-3,17-dione (以下 Δ^4 -A-dione と略す)、Androstanolone (以下 ADS と略す)、Progesterone (以下 Prog. と略す)である。

また人血清としては Adrenogenital syndrome (以下 AGS と略す)患者血清と、その対照として同年令の小児男子血清および成人男子血清を使用した。

去勢および垂別の各群を、下記のごとくそれぞれ、i) TP 投与群、ii) その他の Steroid 投与群、iii) 各種人血清投与群にわかれ実験をおこなった。

i) TP 投与群

TP 1日それぞれ0.01mg, 0.02mg, 0.1mg, 0.2mg, 0.5mg, 1.0mg, 2.0mg 連日投与の各群にわかれ、注射開始後1定日後に屠殺し、叙上のごとく精囊腺重量およびその組織形態学的変化を検索した。なおこれら各群の構成は10~20匹とし、計測値の平均値について比較検討した。

ii) その他の Steroid 投与群

TP 以外に Androgenic activity を有すると考えられる DHA, Δ^4 -A-dione, ADS, Prog. の懸濁液を作製し、それぞれ0.5cc (0.5mg 含有) ずつ14日間連日注射後、屠殺、i) と同様の検索をおこない、さらにその結果を対照群および先述の TP 投与群と比較検討した。

なお、懸濁液の作製法は Dorfman ら⁸⁾の方法に従い、下記成分を含む溶液を調製し、前記の Steroid を懸濁して用いた。

Sodium chloride	0.9%
Polysorbate 80	0.4%
Carboxymethyl cellulose	0.5%
Benzyl alcohol	0.9%

iii) 各種人血清投与群

上記実験の補足的検索事項として、副腎性 Androgen の過剰分泌が推定される AGS 患者血清を使用し、そ

の Androgenic activity の動態について検索を試みた。すなわち AGS 患者（3才，女子）血清と，対照として同年令の小児男子血清，および成人男子血清を各群にそれぞれ1日1cc ずつ連日18日間投与し，精囊腺重量および上皮高におよぼす影響を観察した。

III. 実験成績

i) TP 投与群

去勢幼若ラットに TP を種々の量に投与したとき

の精囊腺重量ならびに上皮高の変化を表1に示した。また図1は去勢幼若ラットの TP 投与前の精囊腺重量および上皮高を100とした場合のそれぞれの Relative potency を示したものである。これによれば TP の投与量および投与日数の増加にともない，精囊腺重量は著明に増加するのが認められる。すなわち TP 投与総量が 0.06mg 以下の場合には，重量増加の度合は比較的緩徐であるが，0.06mg 以上ではかなり急速な増加を示し，さらに 0.5mg をこえるとその増加の度合

表1 TP 投与時の去勢ラットの精囊腺重量と上皮高の変動

投与量 (mg×day)	ラット数	平均精囊腺重 (mg)	Relative potency	平均上皮高 (μ)	Relative potency
0 (Control)	20	27.5	100	10.1	100
0.01×2	20	31.5	115	13.1	130
0.01×3	20	33.3	122	13.4	133
0.01×4	20	39.3	114	11.3	112
0.02×2	20	26.5	386	18.3	181
0.02×3	20	34.0	124	15.9	148
0.02×4	20	53.5	195	14.7	144
0.02×5	20	63.0	231	15.6	155
0.1×2	20	88.2	328	14.7	146
0.1×3	20	96.3	350	15.6	155
0.1×4	20	85.0	309	17.5	173
0.1×5	20	52.5	191	16.4	159
0.5×14	10	358.1	1381	27.7	275
1.0×10	10	530.0	1927	33.0	328
2.0×10	10	591.0	2149	36.9	365

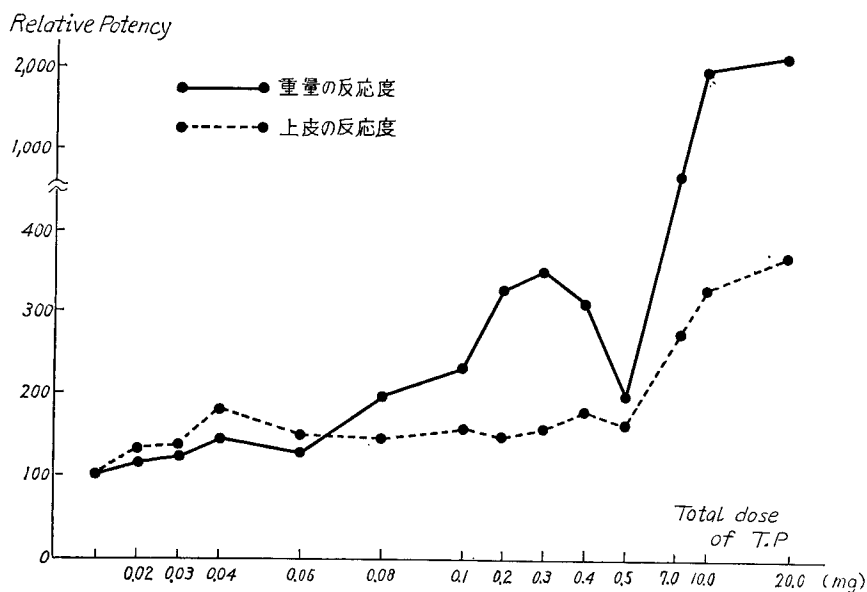


図1 去勢幼若ラットの TP 投与時の精囊腺重量と上皮高の反応度の比較

は直線的な上昇を示している。また上皮高も TP 投与により漸増する傾向にあるが、重量の増加に比してさほど著明ではない。しかし、この場合も投与総量が 0.5mg 以上では、重量増加と同様にかなり急激な上昇がみられる。これによれば、TP 投与による精囊腺重量および上皮高の推移を比較してみると、TP の投与総量が 0.06mg 以下の微量の場合では、精囊腺上皮の形態学的変化、すなわち上皮高の変化が重量の変化に優先して速かに出現することが注目される。そしてこのことは、Androgen の生物学的測定法、とくにその微量定量法における今後の課題に 1 つの示唆を与えるものと思われる。

さらに、本実験で精囊腺重量および上皮高の Relative potency が TP 投与総量 0.4~0.5mg でいずれも有意の減少を示し、その後急激な上昇曲線をたどったことも特異な反応として注目してよい。この現象の解釈はきわめて難しいが、その考察は後述する。

表 2 は垂別幼若ラットに TP を種々の量に投与したときの精囊腺重量ならびに上皮高の変化を示したもの

であり、また図 2 は、その関係を見易くするために、垂別幼若ラットの TP 投与前の精囊腺重量ならびに上皮高を 100 とした場合のそれぞれの Relative potency を示したものである。これによれば精囊腺重量は、TP の投与日数および投与量の増加につれて増大する傾向にあるが、本実験で特異なことは、TP 微量投与でかつ投与日数が少ない場合は、その重量は対照群に比し逆に減少を示したことである。また、投与量を増加した場合でも、投与日数が少ない場合は重量増加はきわめて軽度であり、この点はさきの去勢群についての実験結果とはいささか趣を異にし、注目してよい。その理由としては、垂別による脱落現象として性腺および副性器は急速かつ高度の萎縮をきたし、これは Androgen 投与によっても直ちに回復しないと考えるのが妥当であろう。要するに、萎縮した副性器の Androgen に対する反応度、とくにその重量の回復能は、初期では去勢によるよりも垂別の場合により強く障害されるものと思惟したい。

これに反し、上皮高は TP 投与直後より軽度では

表 2 TP 投与時の垂別ラットの精囊腺重量と上皮高の変動

投 与 量 (mg×day)	ラット数	平均精囊腺重量 (mg)	Relative potency	平均上皮高 (μ)	Relative potency
0 (Control)	10	13.1	100	7.2	100
0.01×2	10	10.4	80	7.7	107
0.01×3	10	11.8	90	9.2	128
0.01×4	10	12.7	97	10.0	139
0.02×2	10	11.1	85	8.6	119
0.01×5	10	16.3	124	10.0	139
0.01×6	10	14.0	107	13.9	193
0.02×3	10	21.0	160	11.0	153
0.01×7	10	23.5	179	12.5	251
0.02×4	10	37.2	284	11.2	156
0.02×5	10	33.3	254	12.8	178
0.02×6	10	41.0	313	15.2	211
0.01×7	10	62.0	473	13.0	181
0.1×2	10	18.4	141	15.2	211
0.1×3	10	37.0	282	14.2	297
0.1×4	10	52.8	403	15.4	214
0.2×2	10	27.6	211	19.5	271
0.1×5	10	61.3	468	16.1	225
0.2×3	10	61.5	469	19.9	276
0.2×4	10	79.3	605	16.2	227
0.2×5	10	82.4	629	18.6	258
0.5×14	10	230.8	1133	23.9	332
1.0×10	10	305.0	2329	26.6	369
2.0×10	10	438.0	3344	29.4	408

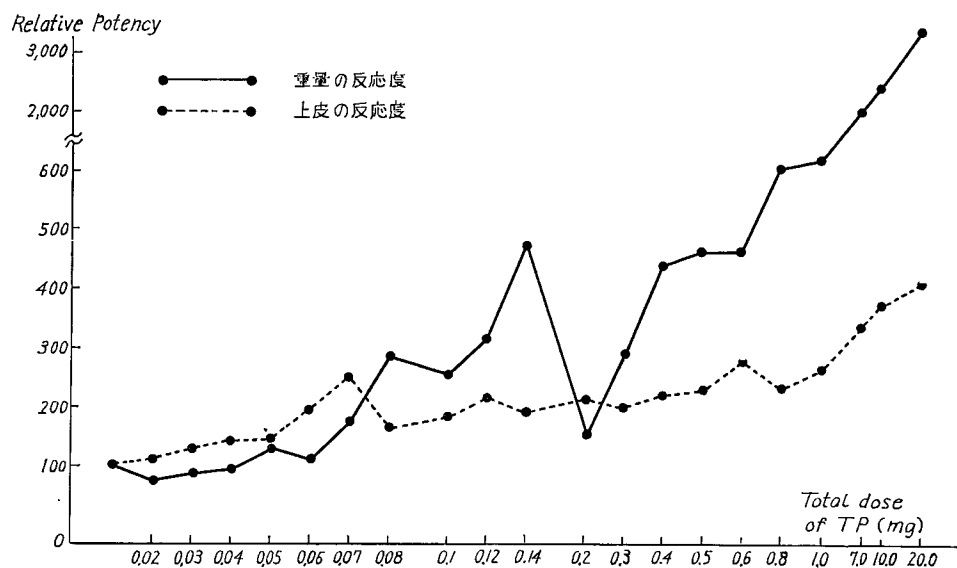


図2 垂別幼若ラットの TP 投与時の精囊腺重量と上皮高の反応度の比較

あるが漸次増加の傾向を示し、TP 微量投与ですでに上皮高の増加が重量変化に優先していることがわかる。しかし投与総量 0.07mg 以上では重量の増加が上皮のそれに比し、去勢群におけると同様に優位を示している。

以上の結果、去勢、垂別両群ともに、精囊腺重量および上皮高が TP 投与の日数および量にほぼ比例して増加を示すが、とくに上皮高の TP に対する反応度はきわめて鋭敏かつ迅速であり、その微量投与においても注射直後より明らかな変化を認めた。この事実は本実験でとくに強調すべき結果と考えたい。

ii) その他の Steroid 投与群

DHA, Δ^4 -A-dione, ADS, Prog. の4種の Steroid の懸濁液を 0.5cc (0.5mg)/day, 14日間連日投与した

ときの去勢、垂別ラット両群の精囊腺重量および上皮高の変動を表3に示した。

まず精囊腺重量については、図3のごとく、去勢群では ADS に対する反応が最強で、ついで DHA, Δ^4 -A-dione, Prog. の順となっている。また垂別群についてその反応度をみると、ADS, Δ^4 -A-dione, DHA, Prog. の順となっているが、ADS を除く3者の間の差は僅少で有意の差とは認められない。

つぎに精囊腺上皮については図4のごとく、各 Steroid に対する上皮高の変化は重量のそれとほぼ同様の傾向を示している。すなわち、去勢、垂別両群ともに反応度は ADS. が最強で、ついで DHA, Δ^4 -A-dione, Prog. の順となるが、先述の去勢群の重量の変化にみられたような明らかな反応度の差は、ADS

表3 各種 Steroid 投与時のラット精囊腺重量と上皮高の変動

	ラット数		対 照	Dehydroepiandrosterone	Δ^4 androstene-3, 17-dione	Androstano-lone	Progesterone
Suspension 0.5cc (0.5mg)×14							
去 勢 群	10	平均重量 mg	27.5	173.0	121.0	335.0	104.0
		平均上皮高 μ	10.1	20.9	24.3	33.6	15.4
垂 別 群	10	平均重量 mg	13.1	18.5	20.0	95.0	17.9
		平均上皮高 μ	7.2	16.2	15.7	21.9	12.3

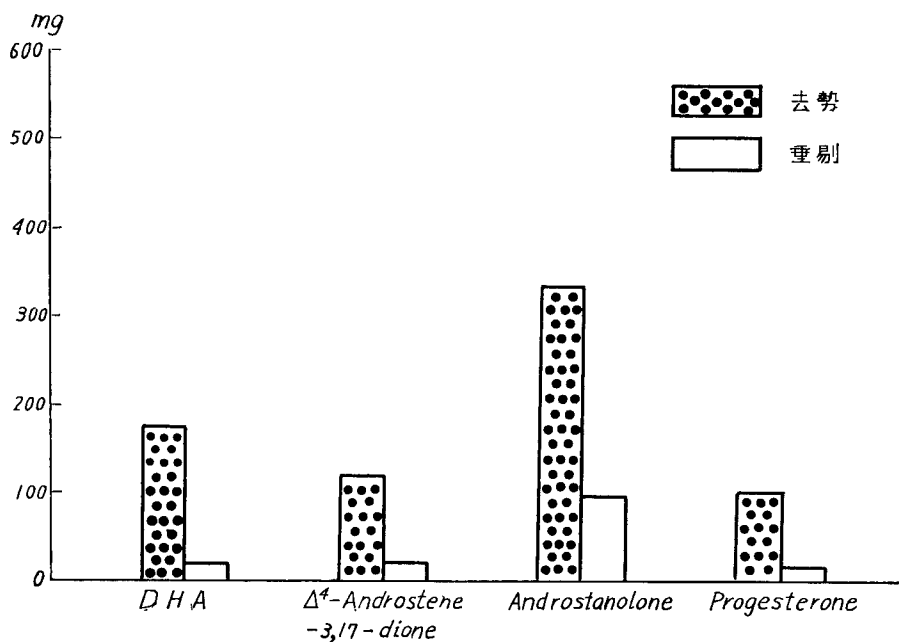


図3 各種 Steroid 投与時のラット精囊腺重量の変動

以外の3者では認められなかった。

また、これらの Steroid 投与群についても、TP 投与群についておこなったと同様に、去勢および垂別群の Steroid 投与前の精囊腺重量および上皮高を100として、それぞれの Relative potency を比較した。その結果は図5、図6に示すごとく、去勢群ではすべてに重量の変動が上皮の変動を上まわっていることが認められるが、垂別群では ADS 投与群のみが重量の変

化が上皮の変化を上まわり、DHA, Δ^4 A-dione, Prog. 投与群では逆に上皮高の変化が重量のそれに優先している結果を得た。

以上のことから、これら4種の Steroid は、その力価にかなりの差があるが、いずれも精囊腺組織に対して Tissue-growth-stimulating-activity (以下 TGSA と略す) を有することは明らかである。

そこでこれら Steroid の精囊腺に対する TGSA を

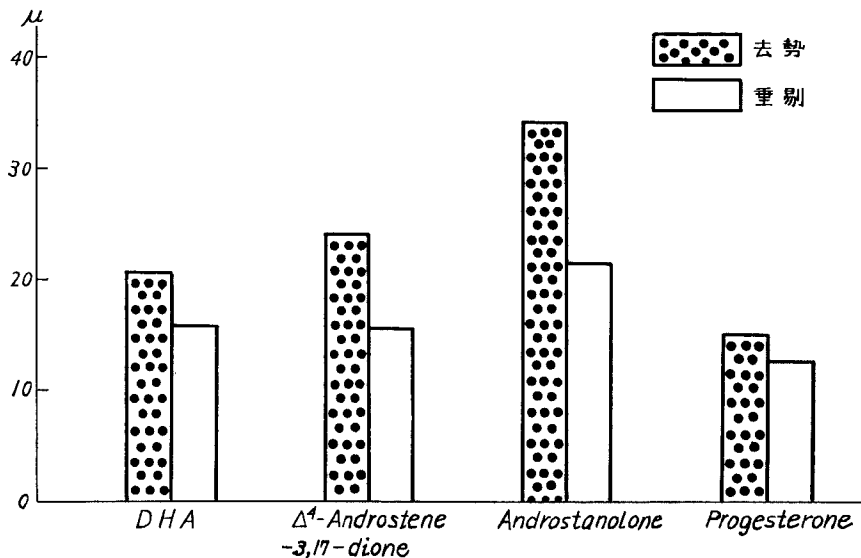


図4 各種 Steroid 投与時のラット精囊腺上皮の変動

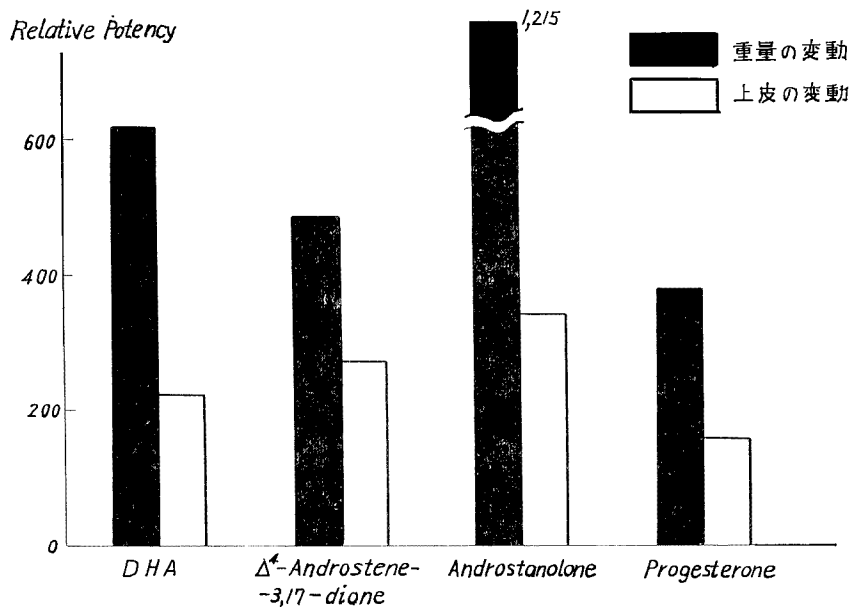


図5 各種 Steroid 投与時の去勢ラット精囊腺重量および上皮の反応度の比較

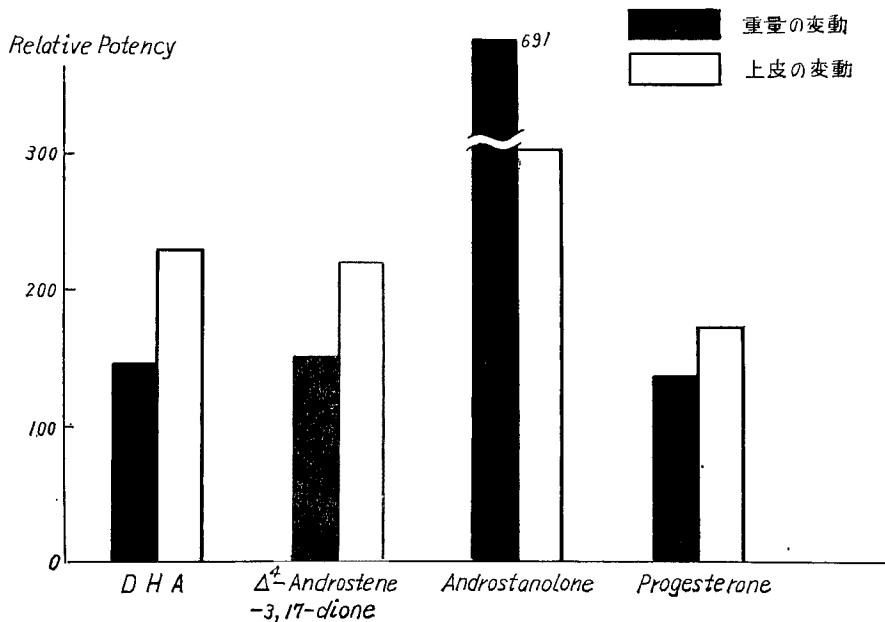


図6 各種 Steroid 投与時の垂別ラット精囊腺重量および上皮の反応度の比較

TP のそれと比較検討してみた。すなわち、本実験と同じ条件で、去勢および垂別群に TP 0.5mg/day, 14 日間 連日投与したときの精囊腺重量および上皮高を 100とした場合の各 Steroid の Relative potency を算出し対比した。結果は表 4 および図 7 に示すごとくである。

まず去勢群についてみると、重量に対しては、ADS

は TP とほぼ同等の TGSA を示し、DHA および Δ^4 -A-dione は約 1/2, Prog. は約 1/3 であり、上皮高に対しては、ADS はむしろ TP を上まわる TGSA を示し、DHA および Δ^4 -A-dione は約 2/3, Prog. は約 1/2 となっている。

つぎに垂別群についてみると、重量に対しては ADS のみが TP の約 1/2 の TGSA を示したのみ

表4 TP および他の Steroid 投与時の精囊腺重量と上皮高の Relative potency の比較

		Relative potency (各群 7mg 投与)				
		TP	DHA	Δ^4 -Androstene-3, 17-dione	Androstanolone	Progesterone
去勢群	重量 mg	100	48	59	94	29
	上皮高 μ	100	75	87	121	56
垂別群	重量 mg	100	8	9	41	8
	上皮高 μ	100	68	66	92	51

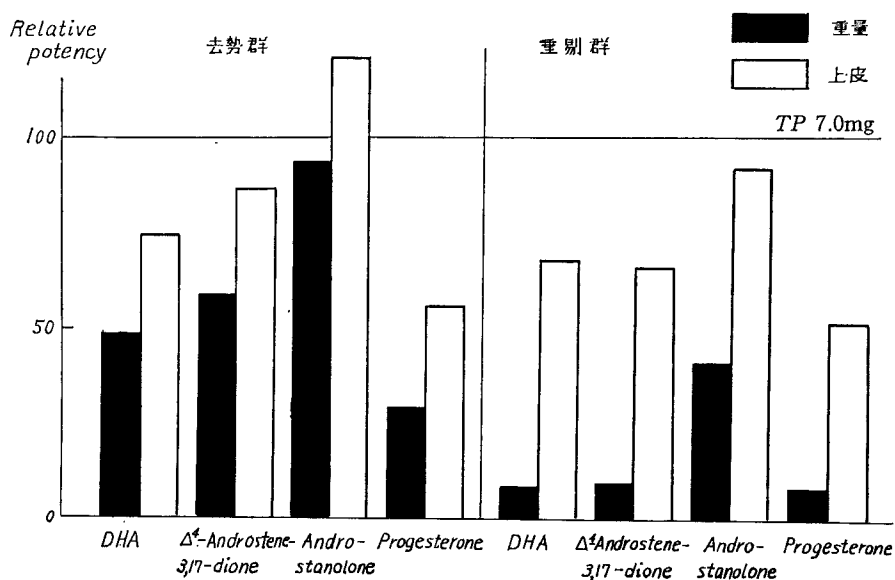


図7 各種 Steroid (7mg) 投与時のラット精囊腺重量および上皮の TP (7mg) 投与群との比較

で、他の3者はいずれも TP の 1/10 以下であり、その TGSA はきわめて微弱である。これに対して上皮高の Relative potency では、ADS は TP とほぼ同値を示し、DHA および Δ^4 -A-dione はその約2/3、Prog. は約 1/2 となり、上皮高では重量におけるよりも明らかな TGSA の促進傾向が観察された。

以上の実験結果を小括すると、精囊腺組織に対する各種 Androgen の TGSA では、TP が最も強く、また TP 以外の4種の Steroid の TGSA では ADS が最も強かった。しかし ADS の TGSA は去勢群上皮高ではむしろ TP を上まわり、垂別群重量では TP の約 1/2 となるが、その他の点では TP とほぼ同等の力価を有するものと考えられる。ついで TGSA の力価は DHA, Δ^4 -A-dione の順となるが、この2者の間には有意の差は認め難く、Prog. はすべての点で最

も微弱な作用を有することが判明した。また、TP 投与による重量および上皮高の Relative potency を基準とし、4種の Steroid のそれを比較した結果では図7に示したごとく、去勢および垂別群ともに、投与したすべての Steroid に対し、上皮高の Relative potency が重量のそれを上まわっており、垂別群では各 Steroid の上皮高におよぼす影響の方が、重量におよぼす影響よりも明らかに大きかった。とくに Androgenic activity の比較的弱いと考えられる DHA, Δ^4 -A-dione および Prog. に対しても、垂別群の上皮高は重量の変化に比し、きわめて鋭敏に反応を示したことは注目してよい。このことは、さきの実験 i) の結果からも強調したように、微量の Androgen, あるいは Androgenic activity の微弱な Steroid の生物学的活性度を判定する場合において、Target

organ の細胞形態学的変化が重量変化よりもはるかに重大な意義をもつことを考えさせるものである。しかし、逆に多量の Androgen, あるいは Androgenic activity の強い Steroid を測定する場合では、重量の変化がその活性度判定の指標として、上皮高の変化よりも適当であると考えられる。

iii) 各種人血清投与群

AGS 患者血清と、その対照としての同年令の小児男子血清および成人男子血清を幼若去勢ラットおよび垂別ラットに投与し、その精囊腺に対する TGSA を検討した。対照として用いた小児および成人男子は、いずれも健常で、内分泌的にもなんら異常は認めていない。

AGS 患者は3才女児で、その内分泌学的検査成績は表5に示すごとく、尿中 17-KS, Pregnanetriol および 17-KGS 値が著明な増加を示している。

表5 AGS 患者の内分泌学的検査成績

17-KS		18.9mg/day
17-OHCS		0.83mg/day
Pregnanetriol		7.46mg/day
Estrogen	Eo	0.20g/day
	Ed	0
	Et	1.65g/day
17-KGS	11-desoxy	13.0mg/day
	11-oxy	10.0mg/day
U. G.		2 m. u. u.

図8はこの患者の 17-KS 分画像であり、Ⅲ分画の著明な増加とⅥ+Ⅶ分画の増加を示す Pattern が得られた。著者のおこなった測定方法は、solvolysis を応用した 2-step-hydrolysis⁹⁾ である。本法によって得られた測定値を性腺系分画と考えられるⅣ+Ⅴと、

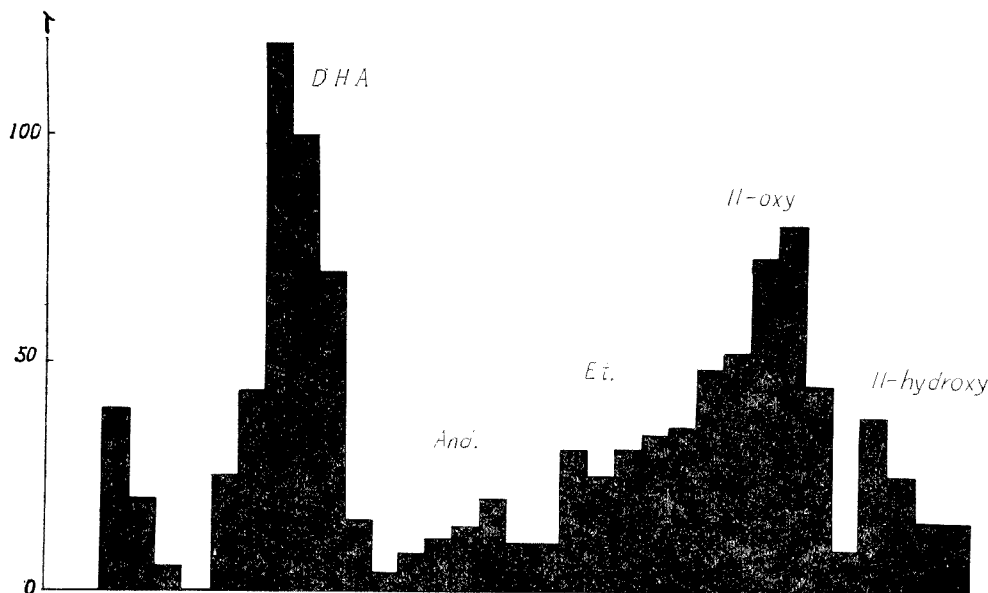


図8 AGS 患者の 17-KS 分画像

副腎系分画と考えられるⅢ+Ⅵ+Ⅶ分画とについて検討した結果、正常人のⅣ+Ⅴ/Ⅲ+Ⅵ+Ⅶは0.8~1.3 (平均 1.12) であった¹⁰⁾。しかし本 AGS 患者では、その値は 0.4 と明らかに 副腎系分画優位の像を示した。以上のごとき内分泌学的検査成績ならびにその特有な臨床像から、本患者は典型的な AGS であると考えられる。

以上述べた各種の人血清を、去勢および垂別群に1日 1.0cc, 18日間連日投与し、その場合にみられる精囊腺の重量および上皮高の変化を表6に示した。AGS 患者血清投与群では、去勢および垂別群ともに、非投

与の対照群に比し、若干の重量および上皮高の増加が認められた。しかしこれは血清の投与量および投与日数などから考えて、血清そのものの精囊腺に対する TGSA とみなすのは早計であり、むしろ去勢および垂別による脱落現象としての副性器萎縮の阻止作用と考えるのが妥当であろう。

また成人男子血清投与群でも、AGS 患者血清投与群とはほぼ同様の結果が認められた。しかし、小児男子血清を垂別群に投与した場合には、精囊腺重量および上皮高は非投与対照群とほとんど変わらず、去勢群に投与した場合には、むしろ減少する傾向が認められる。

表6 各種人血清投与時の去勢および垂別ラットの精囊腺重量と上皮高の変動

		非 対 照 群	AGS 患 者 血 清 投 与 群	小 児 血 清 投 与 群	成人男子血清投与群
数		10	10	10	10
投 与 量		1.0cc×18			
去 勢 群	重 量 mg	27.5	31.0	14.3	22.5
	上 皮 高 μ	10.1	11.0	8.1	12.9
垂 別 群	重 量 mg	13.1	25.7	18.8	28.2
	上 皮 高 μ	7.2	9.6	7.4	10.3

以上の結果を要約すると、AGS 患者血清および成人男子血清は、いずれも去勢および垂別による副性器の萎縮を阻止する程度の、きわめて軽度のAndrogenic activity を有するものと考えられる。また、小児男子血清では、その Androgenic activity は皆無と考えられる。

IV. 考 按

TP および4種の他の Steroid の精囊腺に対する TGSA について、若干の基礎的研究をおこない、その成績を概述した。

一般に、Androgen の測定法は、化学的方法と生物学的方法とに大別せられる。前者は睾丸または副腎より分泌された Androgen の代謝物を間接的に測定する方法で、生体内の Androgen の動向を推定するには便利な方法である。約30年前に睾丸組織より分離抽出された Testosterone は、天然の Androgen の中では最もその生物学的活性が強いものとして知られている。その後この Steroid の生物学的活性、生合成過程、代謝経路などについてはかなりひろく研究されてきたが、体液中の濃度測定法に関してはその進歩は遅々たるものがあつた。しかし、1957年、Lucas ら¹¹⁾によって、Testosterone がはじめてヒトの精系静脈血中より分離され、さらに1961年、Finkelstein¹²⁾らは、末梢血中での plasma testosterone 値の測定に成功した。この頃から、従来方法では検出ないし定量の不可能であつた体液中の微量 Testosterone も、次々に登場した定量法により測定が可能と

なり、さらに近年に至り、Isotope の導入は Steroid の微量定量にも大きな貢献を果し、注目されつつある。しかし、実際にこれら微量の Androgen を測定するには、臨床的には手技の面できわめて困難であり、また測定法自体についても未だ完成の域に達したとはいひ難い。以上述べたごとく、現在実施されている Androgen の化学的測定法の多くは、これら Steroid の Androgenic activity を直接的に測定する方法ではない。

Androgen の生体に対する作用としては、i) 雄性副性器に対する発育促進、機能保持の作用、ii) 筋肉、腎などに対する重量増加作用、iii) 発毛に対する作用、iv) 体重増加作用、v) 水分、電解質代謝に与える作用など多くのものがあげられている¹³⁾。そしてこのような生体の Androgen に対する特異反応を利用し、直接的にその Androgenic activity を測定する方法が Androgen の生物学的測定法であつて、古くより種々の動物について形態学的、生理的な反応を利用する方法が提案されている。これらの方法は Androgen の研究の歴史と平行し、改良発展してきたものであるが、なお未解決の点も多い。したがって今日では、体液中の微量の Androgen を測定することの可能な感度の良い化学的測定法と同時に、生物学的測定法を併用することが、一般に臨床診断上の補助手段として推奨されている。最も一般的におこなわれている生物学的測定法としては、雄鶏の鶏冠に

対する成長反応¹⁾²⁾, 去勢ラットの精囊腺, 前立腺に対する重量増加反応を示標とするもの³⁾⁴⁾がある。鶏冠は鶏の最も著明にあらわれる二次性徴で, 去勢により萎縮し, Androgen 投与により萎縮の防止が出来ることより, 去勢雄鶏の鶏冠試験法は, Berthold (1945) 以来多くの研究者に検討され, 種々の測定法が考案されてきたが, 鳥類の二次性徴を利用した点, 臨床的效果との結びつきに多少疑問がある。

しかし, 哺乳類の副性器重量を測定する方法では, その組織学的検索と同時に機能亢進の状態などを生化学的のうかがい知ることが出来る, 臨床の応用に好都合である。Korenchevsky³⁾が1935年に去勢ラットの精囊腺, 前立腺の重量増加を指標とする測定法を提案して以来, 種々な検討が加えられ, 近年では標準物質との併行試験による効力算定法が広くおこなわれている。副性器重量を指標とする併行試験法には, Mathieson & Hay¹⁴⁾らの方法がある。これはラット精囊腺重量を測定する方法で, 彼らは TP 標準液と未知検体液との併行試験により, 未知検体液の効力を調べ, 同時に実験の正確度についても報告している。また, 伊藤¹⁵⁾は Mathieson らが検討していなかった各種条件下における薬剤の使用量に関して, 統計学的に詳細な検討を加えている。

Fleishmann¹⁶⁾, 小林¹⁷⁾は, 去勢ラットの精囊腺および前立腺の ³²P uptake が TP 投与により著明な増加を認め, さらに安藤, 小林ら¹⁸⁾は, ³²P uptake と重量増加との関係を, 精度および感度について比較検討し, ³²P uptake 法が重量増加法にまさると述べている。また小林¹⁹⁾は重量法では各用量間の分散が大きいため, 統計学的処理が困難であったが, ³²P uptake 法では統計学的にその価と各用量との間に直線的関係が得られると報告している。

また, Androgen の副性器に対する細胞学的影響は非常に速かにあらわれ, Loewe²⁰⁾によれば, 去勢マウスの精囊腺上細胞の肥大ないし増殖は Androgen 投与後48時間内におこることを指摘している。さらに Price²¹⁾は, 成熟ラットを去勢した際には, 副性器に急速な細胞学的

変性がおこることを認めている。Katsh²²⁾らも, これらの見解を肯定し, 細胞学的に成熟ラットの精囊腺の上皮高は 30 ないし 35 μ であると述べている。Deane ら²³⁾も, 精囊腺, とくにその上皮は Androgen に対して急速な反応を示し, 去勢によって上皮高が低下することを認めている。Kanai²⁴⁾は, 電子顕微鏡的観察から, Testosterone 投与時のラット副性器の上皮には Golgi's complex の発育と, 分泌顆粒の増加とがみられると報告している。

著者のおこなった実験についても, 幼若去勢および垂剝ラットに TP を種々の量に投与した場合, 少なくとも48時間内に, 重量の変化に先行して, 細胞学的変化があらわれ, この状態が3~4日間続くことを証明し得た。とくに, TP の微量投与においても, 上皮高の反応はきわめて鋭敏かつ迅速にあらわれ, 重量増加を上まわる Relative potency を示した。また, この場合の去勢群と垂剝群の対比では, 垂剝群がより著明にこの事実を表現している。去勢および垂剝の精囊腺に対する影響を, 著者の実験成績についてみると, 前者では後者に比し, 精囊腺の萎縮は緩徐で, かつその程度も比較的軽度である。このことは未熟ラットを去勢した場合には, 副性器の重量的な減少がおこり難いと言う Price の報告とかなり近似した成績である。この場合, TP 投与により精囊腺重量および上皮高は徐々に回復増加を示すが, 既述のごとく投与総量 0.4~0.5mg で精囊腺重量および上皮高の TP に対する Relative potency はいずれも有意に減少し, その後再び急激な上昇曲線を示したことは特異な現象である。この現象がかりに正常雄性動物に認められたのであれば, Androgen 投与による中枢抑制作用に関連したいわゆる Rebound phenomenon 類似の現象とも考えられ, また, Hohlweg 現象²⁵⁾にその類似性を求めることも出来よう。すなわち, Hohlweg²⁶⁾(1953)は, 成熟ラットに対して Estrogen を投与し, その睪丸重量におよぼす影響を観察した。その結果, Estradiol benzoate 50 μ g, 連2回投与すると, 睪丸重量は33日後には対照の 53%, 60日後には49%に減少するが, その後は

投与を続けても減少することなく、かえって徐々に上昇し、7カ月後には対照と全く同一になることを報告している。Hohlweg は、この現象を中枢の Estrogen 投与による脱感作、換言すれば、慣れの現象と説明した。すなわち、持続的 Estrogen 投与により、性中枢を介して Gonadotropin 分泌が抑制され、性腺機能の低下をきたすが、この状態が持続すると、逆に中枢には Estrogen に対する慣れがあらわれ、Estrogen に対する感受性が低下し、中枢はほとんど抑制解除に近い状態となり、したがって Gonadotropin 分泌が増進し、性腺機能の亢進がおこると解している。

志田・持田²⁷⁾も、雄性ラットに対して、Testosterone 投与実験をおこない、明らかな Rebound phenomenon を観察しており、志田は、Hohlweg 現象についても、これを Rebound phenomenon と同一に解釈することが出来るとの見解を述べている。しかし前述のごとく、著者の実験は去勢ラットを用いておこなったものであり、TP 投与により Gonadotropin 分泌抑制、あるいは亢進を招来したとしても、その Target organ である性腺を欠如しているのであるから、叙上の現象とは明らかにその性格を異にしている。

著者の実験でみられた去勢動物におけるこの特異な Rebound phenomenon 類似現象については、Gonadotropin をはじめとする各種の前葉性 tropic hormone の Target organ あるいはその他の臓器に対する詳細な作用機序と共に、今後さらに検討する余地があろう。

他方、垂別群では精囊腺の萎縮は急速にあらわれ、かつきわめて高度である。これに TP を投与しても、その微量あるいは投与日数の少ない場合は、重量は対照群よりもむしろ減少する傾向を認めた。すなわち、重量回復には微量の TP 投与で3～4日を要している。しかしこの場合でも、上皮高のみは TP に鋭敏に反応し、その微量投与においても、直後より上皮高は明らかに回復増加することが判明した。

以上、去勢および垂別による精囊腺の萎縮の程度を比較した成績では、後者の方がはるかに

高度である。その理由の1つとして、去勢の場合には性腺からの Androgen が消失しても、いわゆる性腺外 Androgen が存在しているけれども、垂別の場合には全ての内分泌臓器に対する前葉性 tropic hormone の完全にブロックされるためであろうと推定される。

ヒトにおける Androgen 投与の精囊腺におよぼす影響については石神ら²⁸⁾の報告がある。すなわち、臨床的に性機能障害と認められた症例に対し、Androgen による治療をおこない、精囊腺 X 線撮影法により、その形態学的変化を観察した結果、種々の分類の上で、ヒトの精囊腺も Androgen によって肥大発育することを認め、例外として、下垂体機能障害が高度の症例では Androgen 投与によっても精囊腺の肥大は期待出来ないと述べている。しかし、ラットを使用した著者の実験では、垂別群においても Androgen の投与により精囊腺は著明に肥大することを認め、同様に Simpson & Evans²⁹⁾も、幼若垂別ラットに TP 0.01～2.5mg を投与した結果、大量投与群では精囊腺の著明な重量増加を認めている(表7)。また、茅原³⁰⁾の垂別成熟ラットによる実験でも、ほぼ同様の結果を示している。要するに、齧歯類にみられるこのような反応は、投与量が体重当り大量であって、副作用などの点から考えて、臨床的治療に直ちに応用し得るものではない。

天然の Androgen 中最も生物学的活性度が強い Testosterone の生合成過程については種々の論義があり、未だ定説を得るに至っていない。しかし、Dorfman³¹⁾³²⁾、鈴木ら³³⁾は、従来の主として in vitro の諸実験から、Testosterone の生合成の main pathway は、Progesterone→17- α -hydroxyprogesterone→androstenedione→Testosterone (図9)の Route A であると指摘し、また井林³⁴⁾は、4-¹⁴C-cholesterol を睾丸動脈に注し、睾丸静脈血中の各種の Steroid への ¹⁴C incorporation を検討した結果、17 α -OH-pregnenolone, DHA に多量の ¹⁴C が incorporate されていることを認め、従来ほとんど等閑視されていた DHA を經由する pathway, すなわち Route B ないしは

表 7

Days after birth (days)	Treatment	Testis (mg)		Seminal vesicle (mg)
55~56 40~43	Control	2,355 1,345	111*** 11***	255 42
55~56	2.5mg	1,737	111***	1,319
	1.0	1,419	111***	1,112
	0.5	1,604	111***	1,110
	0.25	692	111**	675
	0.1	897	111*	285
	0.05	638	11*	80
	0.01	504	1	27
		458	1	18

1 Spermocyte ~
11 Spermatid **
111 Spermatozoa ***

(Simpson & Evans)

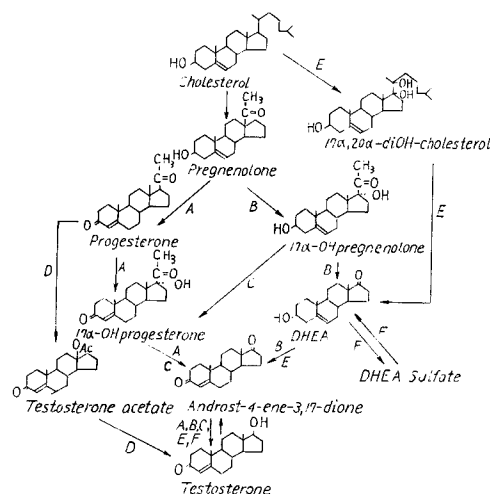


図 9

Route E をも重視すべきであると述べている。

Testosterone は Androgen の代表物質であり、これを用いての Steroid の生物学的活性、生合成過程、さらには代謝経路などについての研究は枚挙にいとまがない。一般に生物学的測定法には一定の限界があり、たとえ animal unit を測定し得たにしても、この価は使用動物や、また動物の飼育条件により、さらには実験の方法などにより種々の影響を受けるので、標準値を一定の恒数となし得る場合は非常に少な

いしたがって、それぞれの実験に応じて、標準値を決めるための併行試験が必要である。著者は今回の実験で、種々の量の TP を去勢および垂別ラットに投与し、それぞれの精囊腺の重量と上皮高の変化に対する標準値を得て併行試験とした上で、その他の Steroid および人血清を投与した。

Dorfman ら⁸⁾³⁵⁾ は、Testosterone を標準物質として、多種の Steroid の Androgenic activity および Anabolic activity を去勢ラットを用いて検討している。また Masson³⁶⁾ は、垂別ラットに各種の Steroid を投与し、それらの造精機能におよぼす影響とともに、各々の Androgenic activity についても検討を加えている(表 8)。磯部³⁷⁾ は、Androgen の Renotropic activity について論じ、さらに各種の Steroid をラットに投与し、それぞれの Androgenic activity と Anabolic action とを比較した結果、両作用間にはなんら比例的関係のないことを指摘している。

著者は Androgen の Anabolic action については検討をしなかったが、各種の Steroid を用い、その Androgenic activity を、精囊腺に対する TGSA を指標として検討したのであるが、著者の使用した 4 種の Steroid はいずれも力価にはかなりの差はあるが、精囊腺に対して明らかに TGSA を有することが判明した。こ

表 8

Steroid	Testis mg	Seminal vesicle mg	Prostate mg	%
androstenediol	321	83	112	14
androstenediol dipropionate	381	25	64	71
17-methylandrostenediol	378	152	157	80
androstenedione	253	47	105	0
17-methylandrostanediol	329	153	159	17
testosterone	310	143	187	0
17-methyltestosterone	364	165	156	0
dehydroisoandrosterone	222	6	36	22
ethynyltestosterone	116	24	43	0
pregnenolone	292	4	28	33
pregnenolone acetate	109	3	11	0
progesterone	260	5	42	0
DOCA	113	4	18	0
cholesterol	105	4	10	0
	306	5	29	0
	878	11	57	100

DOCA=Desoxycorticosterone acetate

(Masson)

れを TP のそれと比較すると, ADS は TP とほぼ同等,あるいはこれをやや下まわる TGSA とみなしてよく, DHA, Δ^4 -A-dione はともにその作用はかなり弱く, Prog. はすべての点で最も微弱な作用を示した. またこれらの Steroid に対する精囊腺重量および上皮高の Relative potency についてみると, すべて後者が前者を上まわり, とくに垂別群において顕著であった. なかでも Androgenic activity の弱い DHA, Δ^4 -A-dione および Prog. に対しても, 上皮高は重量変化に比し, きわめて鋭敏な反応を示した. このことはすでに強調したように, 微量の Androgen あるいは Androgenic activity の微弱な Steroid の生物学的活性度を判定する場合には, Target organ の細胞形態学的変化が重量変化よりもはるかに優れた指標であることを示唆するものである. 上記4種の Steroidのうち, いわゆる性腺外の Androgen は DHA および Δ^4 -A-dione である. 現在のところ DHA については, 副腎由来のものか, 性腺由来のものかについてなおかなりの異論があり, 定説をみるには至っていない. しかし従来, 副腎皮質腫瘍や Cushing 症候群では体液中の DHA が増加し, 逆に皮質機能不全や副腎切除例では減

少する事実が認められている. また, AGS の副腎組織を用いて, in vitro で酢酸から DHA を合成した事実も報告されている³⁸⁾ さらに最近 Axelrod と Goldzieher ら³⁹⁾は, 先天的副腎過形成の副腎組織を放射性酢酸で incubate することにより, DHA が相当量産生されたと報告している. さらに近年 Lieberman 一門⁴⁰⁾によっても副腎性 Androgen として DHA およびその sulfate の意義が重視されている. また DHA 自身の local androgenic activity はきわめて微弱であり, Δ^4 -A-dione に transform されてその生物学的活性を示すと言う報告⁴¹⁾もある. その他多くの研究ないし知見から, ヒトにおいては DHA は副腎皮質で産出されると考えるべきであろう.

しかし, 健全な皮質の組織, あるいは皮質静脈から DHA を分離抽出することは困難であり, また尿中への DHA 排泄量も少なく, このため DHA の皮質造成説に疑問をもつものもある. すなわち Neher, Wettstein⁴²⁾は, 睪丸, 血中および尿中から DHA を検出したが, 皮質内では検出されず, また同時に測定した 17α -hydroxypregnenolone は, 副腎皮質, 副腎静脈血および尿中のいずれにも認められず, この

ことから DHA は本質的には 17 α -hydroxy-pregnenoloneの末梢組織における代謝産物であるとしている。いずれにしても、尿中 17-KS のⅢ分画を構成する DHA が副腎由来のものか、末梢組織における代謝産物であるかは未だ十分解明されておらず、今後の研究にまつべきものが大きい。

DHA と同じ C₁₉O₂ Androgen に属する 4⁴-A-dione は、ACTH 注射後の皮質から分離抽出されることから、Masuda⁴³⁾ はこれを副腎固有の C₁₉ Steroid であるとし、また Bloch⁴⁴⁾ は、新生児の死体の副腎中に 4⁴-A-dione を認めている。しかし、4⁴-A-dione 自体は皮質固有のものではなく、DHA, Testosterone および 4⁴-Androstene-3, 17-diol から転換した中間代謝産物であるとする説もある。すなわち、Mahesh⁴⁵⁾や Pearlman⁴⁶⁾ は、4⁴-A-dione と Testosterone が相互に転換し得ることを証明している。

一方、これらの副腎性 Androgen の齧歯類に対する効果については、かなり多数の報告がみられる。すでに古く Howard⁴⁷⁾ は、成熟ラットの去勢で副性器は急速に萎縮するが、ごく幼若のラットでは去勢によっても副性器の萎縮は起らず、逆に数週間内に副性器のかんりの肥大ないし増殖を認め、この現象は去勢未熟動物における副腎皮質の増殖および組織学的変化によってもたらされると述べている。また Davidson と Moon⁴⁸⁾ は、adrenotrophic extract を幼若去勢ラットに投与すれば、副性器の著明な肥大が認められると報告している。Katsh⁴²⁾ は、去勢および副腎剔出ラットの精囊腺に副腎皮質を移植して、その Androgenic activity を検討している。Varon⁴⁹⁾ は、種々の副腎性 Androgen を未熟雌性マウスに投与し、個々の生物学的作用について詳述しており、また Gassner⁵⁰⁾ は、牛の副腎静脈血の Androgen activity を、去勢鶏冠法により検討した結果、明らかな Androgenic activity を認めたが、末梢血を用いた場合にはほとんど有意の反応が認められなかったと述べている。以上、副腎性 Androgen の雄性副性器に対する Androgenic activity に

ついては、ほとんどの報告がその存在を肯定しており、また著者は性腺外 Androgen と考えられる DHA および 4⁴-A-dione を用いた実験において、ほぼ同様の結果を認めた。

上記実験を補足する意味で、副腎性 Androgen の過剰分泌が推定される AGS 患者血清についても若干の検索を試みた。ヒトの末梢血を用いた同様の研究では、Jailer⁵¹⁾ は、Cushing 症候群の血清を垂別ラットに投与し、Adrenal weight maintaining activity の存在を認め、また Lamnan⁵²⁾ も、妊婦血清を垂別ラットに投与し、その Adrenotropic action を証明している。著者の実験成績では AGS 患者血清は、去勢および垂別ラットの精囊腺萎縮を阻止する程度の、きわめて微弱な Androgenic activity を有し、対照として用いた成人男子血清についても、ほぼ同程度の効果を認めた。ただし AGS 患者は 3 才幼児であり、この結果のみをもって直ちに AGS 患者血清の精囊腺に対する Androgenic activity を云云することは出来ない

V. 総括および結論

Androgen の雄性副性器に対する Tissue-growth-stimulating-activity、およびこれと関連して Androgen の微量定量に関する諸問題を解明する目的で実験的研究をおこなった。

すなわち、去勢および垂別雌性幼若ラットに TP を種々の量に投与し、またこれと併行して 4 種の他の Steroid (DHA, 4⁴-A-dione, ADS, Prog.)、および AGS 患者血清を投与し、精囊腺の組織形態学的変化を観察した。

その結果、1) 去勢、垂別両群ともに、TP 投与量および日数にほぼ比例して精囊腺重量および上皮高が増加を示した。

2) とくに TP の微量投与においては、上皮高の変動が重量の変化に比して明らかに優位を示した。すなわち、Androgen の Target organ に対する細胞学的影響は、その微量でもきわめて鋭敏かつ速かにあらわれ、重量の変化に先行する。

3) 投与した 4 種の Steroid は、いずれも精囊腺に対して TGSA を有し、それぞれの Androgenic activity は、ADS ≫ DHA ≒ 4⁴-A-dione

>Prog. の順であった。

4) AGS 患者血清および成人男子血清は、ともに去勢および垂別ラットの精囊腺萎縮を阻止する程度の、きわめて微弱な Androgenic activity を有するものと推定された。

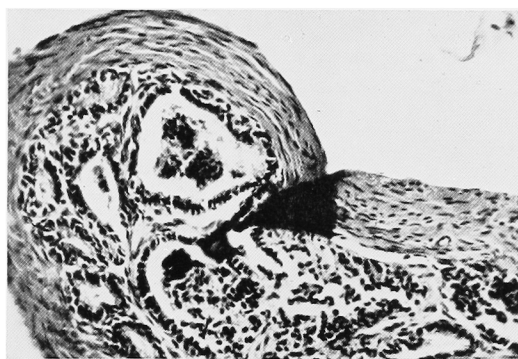
5) 以上の結果、細胞形態学的に精囊腺上皮は Androgen に対し、きわめて迅速かつ鋭敏な反応を示し、このことは生物学的活性度の低いと言われる諸種の Steroid の Androgenic activity の判定、さらには従来困難とされていた副腎性 Androgen の生物学的微量定量法に、1つの示唆を与えるものである。

現神戸医大石神襄次教授の御指導および御校閲を深謝し、あわせて教室の諸先生の御協力と研究室助手の菅沼嬢の御助力を感謝します。

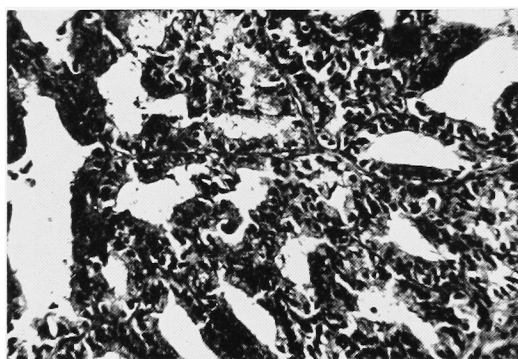
文 献

- 1) Gallagher, T. F. & Koch, F. C. : J. Pharm. Exptl. Therap., **55** : 97, 1935.
- 2) Miescher, K., Wettstein, A. & Tschopp, E. Biochem. J., **30** : 1970, 1936.
- 3) Korenchevsky, V. : Biochem. J., **26** : 413, 1300, 1306, 1932.
- 4) 緒方・平野：薬雑，**54** : 1068, 1934.
- 5) 岡田・江上：内分泌，**1** : 36, 1954.
- 6) 三浦・地土井・青木：ホと臨，**9** : 242, 1958.
- 7) 小林：日内分泌誌，**41** : An Extra, 38, 1966.
- 8) Dorfman, R. I. & Dorfman, A. S. : Acta Endocr., **42** : 245, 1963.
- 9) 神戸川：ホと臨，**12** : 61, 1964.
- 10) 原・定延：ホと臨，**13** : 25, 1965.
- 11) Lucas, W. H., Whitmore, W. F. & West, D. D. : J. Clin. Endocrinol., **17** : 465, 1957.
- 12) Finkelstein, M. et al. : J. Clin. Endocrinol., **21** : 98, 1961.
- 13) Dorfman, R. I. & Shipley, R. A., Androgens. Wiley & Sons, 1965.
- 14) Mathieson, D. R. & Hays, H. W. : Endocrinology, **37** : 275, 1953.
- 15) 伊藤：内分泌のつどい，**2** : 465, 1952.
- 16) Fleishman, W. & Fleishman, S. K. : J. Mt. Sinai Hosp. N. Y., **19** : 1, 1952.
- 17) 小林：日内分泌誌，**34** : 910, 1958.
- 18) Ando, H., Kobayashi, O. & Hiramatsu, Y. : Endocrinol. Japon., **7** : 101, 1960.
- 19) 小林：内分泌と代謝，**3** : 353, 1962.
- 20) Loewe, S. & Voss, H. E. : Bioch. Z., **221** : 463, 1930.
- 21) Price, D. : Am. J. Anat., **60** : 79, 1936.
- 22) Katsh, S., Gordon, A. S. & Charipper, H. A. : Anat. Rec., **101** : 47, 1948.
- 23) Deane, H. W. & Porter, K. R. : Acta Endocr., Suppl., **51** : 971, 1960.
- 24) Kanai, T. : Tohoku J. Exp. Med., **75** : 390, 1962.
- 25) 志田 日本泌尿器科全書，**8II** 金原出版，1961.
- 26) Hohlweg, 25) 志田より引用.
- 27) 持田：日大医誌，**19** : 3353, 1960.
- 28) 石神・酒徳・ト部：泌尿紀要，**2** : 136, 1956.
- 29) Simpson, M. E. & Evans, H. M. : J. Clin. Endocrinol., **39** : 281, 1946.
- 30) 茅原：お茶の水医誌，**7** : 144, 1959.
- 31) Dorfman, R. I. et al. : Recent Progress in Hormon Research, **19** : 251, 1963.
- 32) Dorfman, R. I. a M. N. e Castro : Pituitary Ovarian Endocrinology, Holden-Day Inc., San Francisco, 1963.
- 33) 鈴木：日内分泌誌，**40** : 1424, 1965.
- 34) 井林：日内分泌誌，**40** : 1427, 1965.
- 35) Dorfman, R. I. & Kincl, F. R. : Endocrinology, **72** : 259, 1963.
- 36) Masson, G. : Am. J. Med. Sci., **209** : 324, 1945.
- 37) 磯部：お茶の水医誌，**7** : 1689, 1959.
- 38) Block, E., Dorfman, R. I. & Pincus, G. : Arch. Biochem. & Biophys., **61** : 245, 1956.
- 39) Axelrod, L. R. & Goldzieher, J. W. : J. Clin. Endocrinol. & Met., **20** : 238, 1960.
- 40) Vande Wiele, R. L. et al. : Recent Progress in Hormone Research, **19** : 275, 1963.
- 41) Farnsworth, W. E. et al. : J. A. M. A., **183** : 436, 1963.
- 42) Neher, A. & Wettstein, A. : Acta Endocr., **35** : 1, 1960.
- 43) Masuda, M. : J. Clin. Endocrinol. & Met., **17** : 1181, 1957.
- 44) Bloch, E., Benirschke, K. & Dorfman, R. I. : J. Clin. Endocrinol. & Met., **15** :

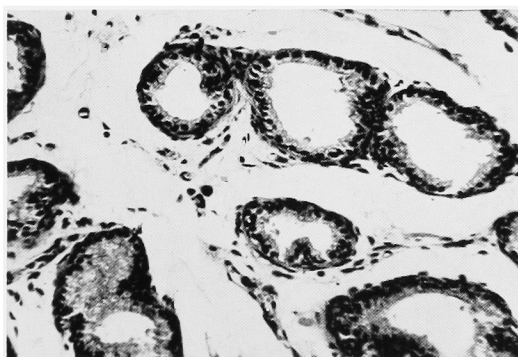
- 379, 1955.
- 45) Mahesh, V. B. & Greenblatt, R. B. : Acta Endocr., **41** : 400, 1962.
- 46) Pearlman, W. H. & Pearlman, M. R. J. : J. Biol. Chem., **236** : 1321, 1961.
- 47) Howard, E. : Anat. Record., **46** : 93, 1930.
- 48) Davidson, C. S. & Moon, H. D. : Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., **35** : 281, 1936.
- 49) Varon, H. H. & Christian, J. J. : Endocrinology, **72** : 210, 1963.
- 50) Gassner, F. X., Nelson, D. H., Reich, H., Rapola, R. T. & Samuels, L. T. : Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., **77** : 829, 1951.
- 51) Jailer, J. W., Longson, D. & Christy, N. P. : J. Clin. Invest., **36** : 1608, 1957.
- 52) Lamnan, J. T. & Dinerstein, J. : Endocrinology, **64** : 494, 1959.
- (1967年1月20日受付)



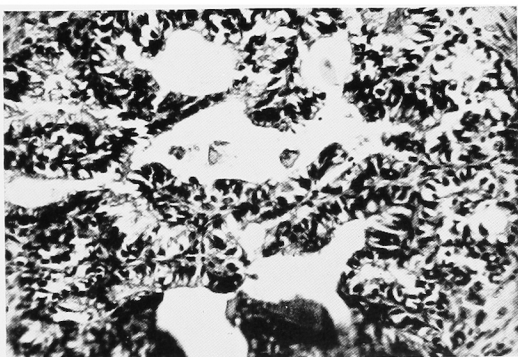
写1 去勢 非投与対照



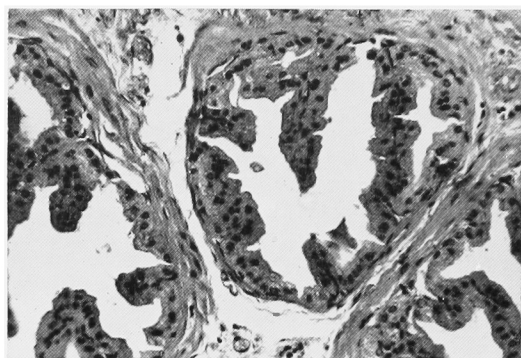
写3 去勢 TP 0.1mg×5



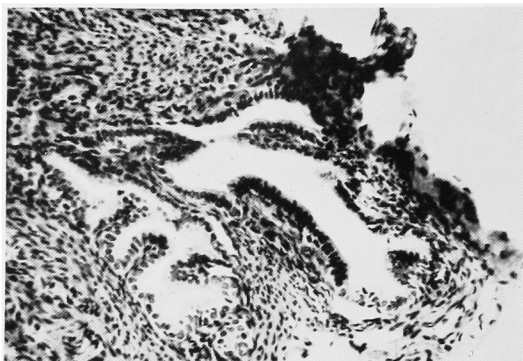
写2 去勢 TP 0.01mg×2



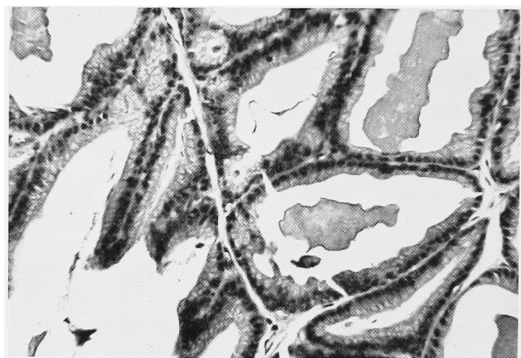
写4 去勢 TP 1.0mg×10



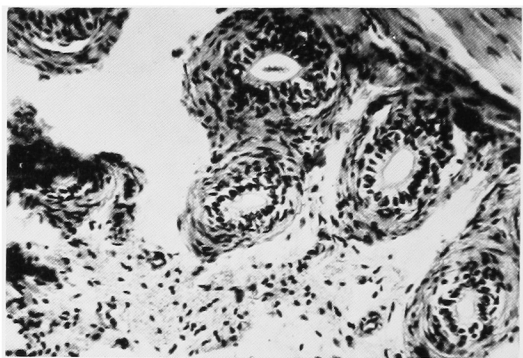
写5 去勢 DHA 0.5mg×14



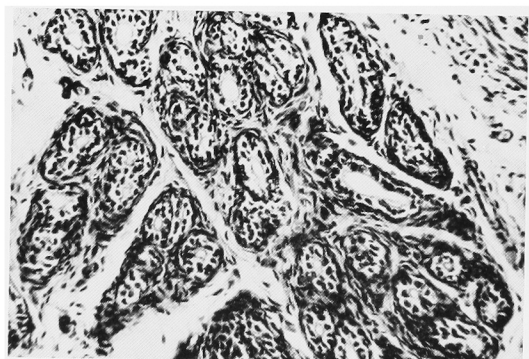
写9 去勢 AGS 血清 1.0cc×18



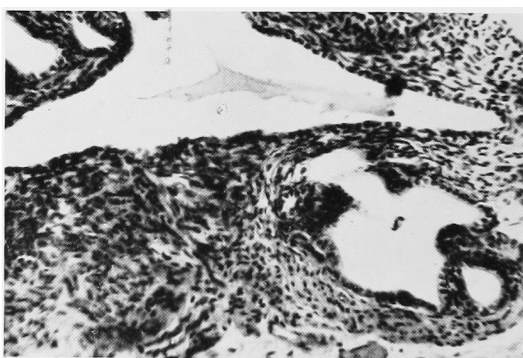
写6 去勢 And. 0.5mg×14



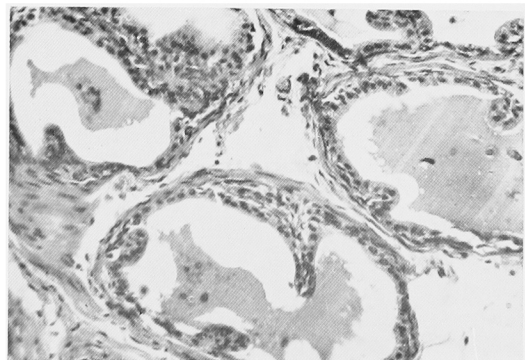
写10 去勢 成人男子血清 1.0cc×18



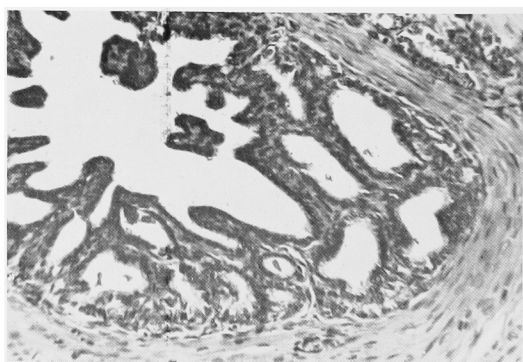
写7 去勢 4-A-dione 0.5mg×14



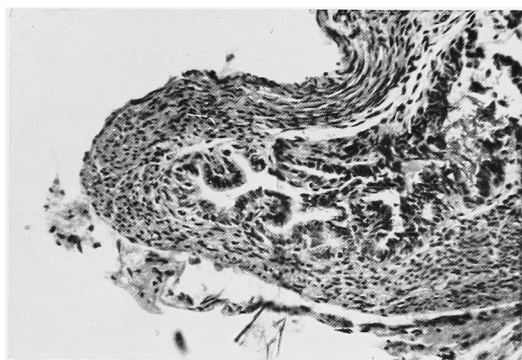
写11 去勢 小児血清 1.0cc×18



写8 去勢 Prog. 0.5mg×14



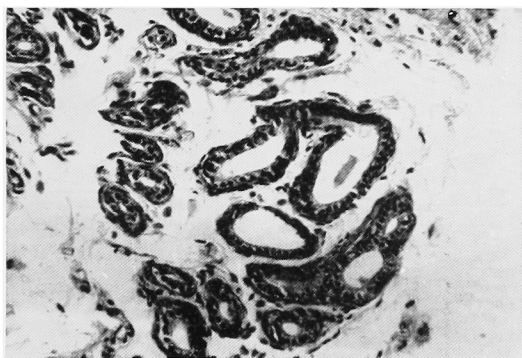
写12 垂剝 非投与対照



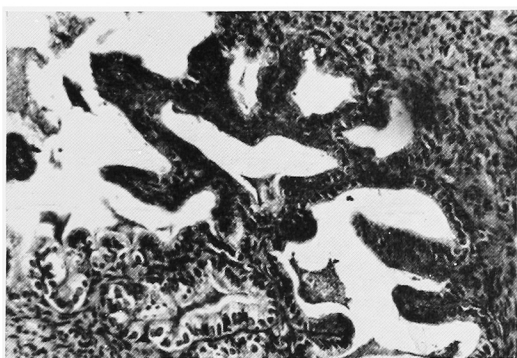
写13 垂別 TP 0.01mg×2



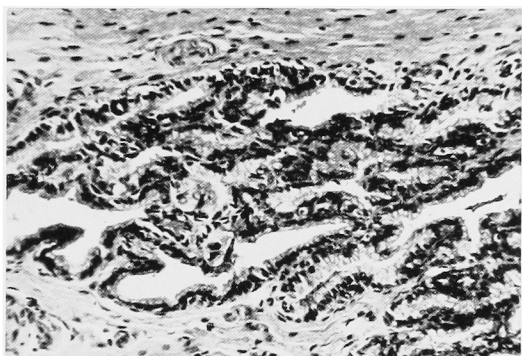
写17 垂別 And. 0.5mg×14



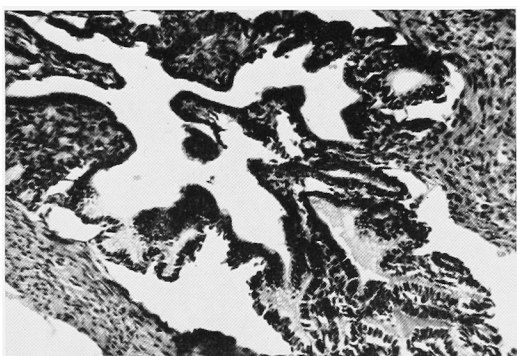
写14 垂別 TP 0.1mg×5



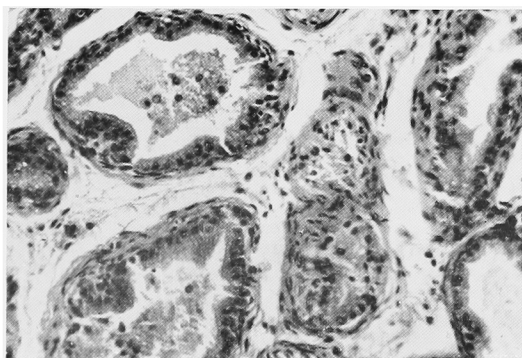
写18 垂別 Δ⁴-A-dione 0.5mg×14



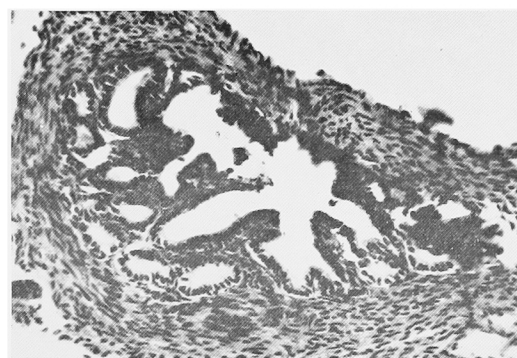
写15 垂別 TP 1.0mg×10



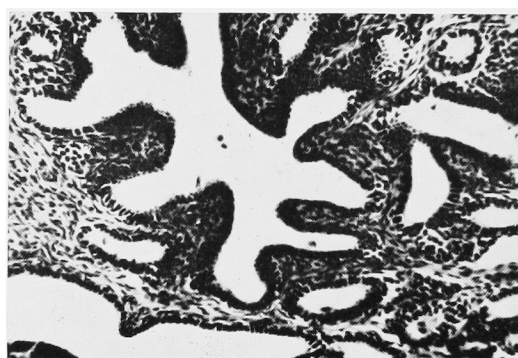
写19 垂別 Prog. 0.5mg×14



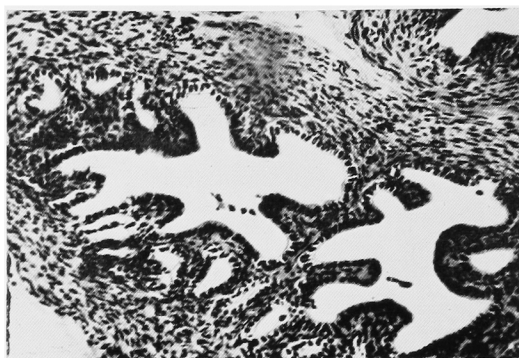
写16 垂別 DHA 0.5mg×14



写20 垂別 AGS 血清 1.0cc×18



写21 垂剝 成人男子血清 1.0cc×18



写22 垂剝 小児血清 1.0cc×18

13巻2号 正 誤 表

	正	誤
126頁 表2 年齢 性	83 女	83 男
134頁 本文 左欄上より 9行	83才の女子	83才の男子
134頁 本文 左欄上より 11行	男子 124 例に対し 女子は41例	男子 125 例に対し 女子は40例
134頁 表3 年齢80～	男 1 女 1	男 2 女
134頁 表3 計	男 124 女 41	男 125 女 40

(著者からの依頼による)